

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free



1. ☐ 1/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012198999

WPI Acc No: 1999-005105/199901

XRAM Acc No: C99-001588

Skin medicine for external application - comprises  
phenoxy-ethanol and bisaborol

Patent Assignee: SHISEIDO CO LTD (SHIS )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10279417	A	19981020	JP 9782674	A	19970401	199901 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9782674 A 19970401

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 10279417 A 8 A61K-007/00

Abstract (Basic): JP 10279417 A

Skin medicine for external application comprises phenoxyethanol and  
bisaborol.

ADVANTAGE - The medicine is very stable even if kept at high  
temperature, and scarcely stimulates skin though it has strong  
inhibitory activity against general microorganisms such as mould, yeast  
and bacteria. Addition of UV absorbent and/or metal ion blocking agent  
makes the medicine more stable.

Dwg. 0/0

Title Terms: SKIN; MEDICINE; EXTERNAL; APPLY; COMPRISE; PHENOXY; ETHANOL

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Main): A61K-007/00

International Patent Class (Additional): A61K-007/42; A61K-007/48;

A61K-031/085

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free



© 2003 The Dialog Corporation

Japanese Patent Laid-Open No. 279,417/1998

Laid-Open Date: October 20, 1998

Application No.: 082,674/1997

Application Date: April 1, 1997

Request for Examination: Not made

Inventors: Tetsuya Yanagisawa, et al.

Applicant: Shiseido Company, Limited

Title of the Invention:

EXTERNALLY APPLICABLE AGENT TO THE SKIN

Abstract: (Amended)

[Problems]

This invention provides an externally applicable agent to the skin which significantly suppresses the skin irritation and also has excellent antiseptic and antifungal actions. It further provides an externally applicable agent to the skin having a high stability.

[Means for Resolution]

This invention is characterized in containing phenoxyethanol and bisabolol. Preferably, the content of phenoxyethanol is 0.05-3.0% and that of bisabolol is 0.01-3.0%.

Claims

1. An externally applicable agent to the skin which is

characterized in containing phenoxyethanol and bisabolol.

2. The externally applicable agent to the skin according to claim 1, wherein the content of phenoxyethanol is 0.05-3.0% and that of bisabolol is 0.01-3.0%.

3. The externally applicable agent to the skin according to claim 1 or 2, wherein an ultraviolet ray absorber and/or a metal ion sequestering agent are/is further contained therein.

4. The externally applicable agent to the skin according to any of claims 1 to 3, wherein a moisturizer is further contained therein.

#### Detailed Description of the Invention

[0001]

[Technical Field of the Invention]

The present invention relates to an externally applicable agent to the skin and, more particularly, it relates to an externally applicable agent to the skin where antiseptic and antifungal actions are excellent and irritation to the skin is very little.

[0002]

[Prior Art]

Many of cosmetics and externally applicable agent to the skin are composed of materials which are apt to be putrefied by microbes and, moreover, they are abundant in water and nutrients whereby microbes are apt to grow therein. Accordingly, there have been widely used antiseptic agents such

as parabens, sorbates, salicylates, dehydroacetates, benzoates, cationic active agents and phenols.

[0003] However, when the product containing such an antiseptic agent is used by the person whose skin is sensitive especially around the eye where the skin is weak, there are some cases of causing a problem of skin irritation. Therefore, it is the current state that the adding amount of the antiseptic agent is made as little as possible.

[0004] On the other hand, there is another problem that, when the adding amount is reduced to suppress the skin irritation, a sufficient preservation effect is not achieved whereby antiseptic and antifungal actions are insufficient and there is a possibility of putrefaction and denaturation as a result of the secondary microbe contamination.

[0005]

[Problems that the Invention is to Solve]

In view of the above-mentioned problems, the present inventors have carried out an intensive investigation for various chemicals and combinations thereof in order to develop externally applicable agents to the skin containing no much amount of parabens and still having excellent antiseptic and antifungal actions and, as a result, they have found that, when phenoxyethanol and bisabolol are jointly used, a broad antibacterial spectrum is achieved giving excellent antiseptic and antifungal actions with little skin irritation whereupon the present invention has been achieved.

[0006] Thus, an object of the present invention is to provide an externally applicable agent to the skin which significantly suppresses the skin irritation and also has excellent antiseptic and antifungal actions.

[0007] Another object of the present invention is to provide an externally applicable agent to the skin having a high stability.

[0008]  
[Means for Solving the Problems]

The externally applicable agent to the skin according to the present invention is characterized in containing phenoxyethanol and bisabolol. Phenoxyethanol (ethylene glycol monophenyl ether) is manufactured by addition of phenol to ethylene oxide in an alkaline solution followed by distilling and there are available Phenoxyethanol (Daiichi Kogyo Seiyaku; Lion), High Solv EPH (Matsumoto Kosho), etc. in the market. Bisabolol is one of sesquiterpene alcohols and is present in essential oil of flowers of chamomile and in lavender oil made in France. With regard to commercially available products, there are Chamilol (Iwase Cosphar and others),  $\alpha$ -Bisabolol (Iwase Cosphar, Gokyo Sangyo and others), etc.

[0009] In the present invention, it is preferred the content of phenoxyethanol is 0.05-3.0% and that of bisabolol is 0.01-3.0%.

[0010] It is also preferred that the externally applicable agent to the skin according to the present invention contains an

ultraviolet ray absorber and/or a metal ion sequestering agent.

It is more preferred that a moisturizer is contained therein.

[0011] Examples of the ultraviolet ray absorber used in the present invention are ultraviolet ray absorbers of a benzoic acid type such as p-aminobenzoic acid; those of an anthranilic acid type such as methyl anthranilate; those of a salicylic acid type such as octyl salicylate, phenyl salicylate and homomethyl salicylate; those of a cinnamic acid type such as isopropyl p-methoxycinnamate, octyl p-methoxycinnamate, 2-ethylhexyl p-methoxycinnamate, mono-2-ethylhexanoic acid glyceryl p-methoxycinnamate and [4-bis(trimethylsiloxy)methylsilyl-3-methylbutyl]-3,4,5-trimethoxy cinnamate; those of a benzophenone type such as 2,4-dihydroxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonic acid and sodium 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonate; urocanic acid; ethyl urocanate; 2-phenyl-5-methylbenzoxazole; 2-(2'-hydroxy-5'-methylphenyl)benzotriazole; 4-tert-butyl-4'-methoxybenzoylmethane; etc.

[0012] Examples of the metal ion sequestering agent are alanine, sodium edetate, sodium polyphosphate and sodium metaphosphate.

[0013] In addition to the above-mentioned essential components, the externally applicable agent to the skin according to the present invention may also be compounded with materials which

are commonly used in pharmaceuticals, semi-drugs, cosmetics, etc.

[0014] With regard to a moisturizer, there are available polyethylene glycol, propylene glycol, dipropylene glycol, 1,3-butylene glycol, hexylene glycol, glycerol, erythritol, diglycerol, xylitol, maltitol, maltose, D-mannitol, starch syrup, glucose, fructose, lactose, sodium chondroitin sulfate, sodium hyaluronate, sodium adenosine phosphate, sodium lactate, gallates, pyrrolidonecarboxylates, glucosamine, cyclodextrin, trehalose, etc.

[0015] With regard to a lower alcohol, there are available methanol, ethanol, propanol, isopropanol, etc.

[0016] With regard to an anionic surface-active agent, there are exemplified fatty acid soaps such as raw material for soap, sodium laurate and sodium palmitate; higher alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate and potassium lauryl sulfate; alkyl ether sulfates such as POE lauryl sulfate triethanolamine and POE lauryl sulfate sodium; N-acylsarcosines such as sodium salt of lauroylsarcosine; higher fatty acid amide sulfonates such as N-myristoyl-N-methyltaurine sodium, sodium coconut oil fatty acid methyl tauride and sodium lauryl methyl tauride; phosphate salts such as POE oleyl ether sulfate and POE stearyl ether phosphate; sulfosuccinates such as sodium di-2-ethylhexyl sulfosuccinate, sodium monolauroyl monoethanolamide polyoxyethylene sulfosuccinate and sodium



lauryl polypropylene glycol sulfosuccinate; alkyl benzenesulfonates such as sodium linear dodecyl benzenesulfonate, triethanolamine linear dodecyl benzenesulfonate and linear dodecyl benzenesulfonic acid; N-acylglutamates such as monosodium N-lauroylglutamate, disodium N-stearoylglutamate and monosodium N-myristoyl-L-glutamate; higher fatty acid ester sulfate salts such as sodium hydrogenated coconut oil fatty acid glycerol sulfate; sulfated oils such as Turkey red oil; POE alkyl ether carboxylic acids; POE alkyl aryl ether carboxylates;  $\alpha$ -olefinsulfonates; higher fatty acid ester sulfonates; secondary alcohol sulfate salts; higher fatty acid alkylolamide sulfate salts; sodium lauroylmonoethanolamide succinate; ditriethanolamine N-palmitoylaspartate; and sodium caseinate.

[0017] With regard to lipophilic nonionic surface-active agent, there are exemplified sorbitan fatty acid esters such as sorbitan monooleate, sorbitan monoisostearate, sorbitan monolaurate, sorbitan monolaurate, sorbitan monopalmitate, sorbitan monostearate, sorbitan sesquioleate, sorbitan trioleate, diglycerol sorbitan penta-2-ethylhexyloate and diglycerol sorbitan tetra-2-ethylhexyloate; glycerol polyglycerol fatty acids such as mono-cottonseed oil fatty acid glycerol, glycerol monoerucate, glycerol sesquioleate, glycerol monostearate, glycerol  $\alpha, \alpha'$ -oleate pyroglutamate and glycerol monostearate malate; propylene glycol fatty acid

esters such as propylene glycol monostearate; hydrogenated castor oil derivatives; and glycerol alkyl ethers.

[0018] With regard to a hydrophilic nonionic surface-active agent, there are exemplified POE sorbitan fatty acid esters such as POE sorbitan monooleate, POE sorbitan monostearate, POE sorbitan monooleate and POE sorbitan tetraoleate; POE sorbitol fatty acid esters such as POE sorbitol monolaurate, POE sorbitan monooleate, POE sorbitol pentaoleate and POE sorbitol monostearate; POE glycerol fatty acid esters such as POE glycerol monostearate, POE glycerol monoisostearate and POE glycerol triisostearate; POE fatty acid esters such as POE monooleate, POE distearate, POE monodioleate and ethylene glycol distearate; POE alkyl ethers such as POE lauryl ether, POE oleyl ether, POE stearyl ether, POE behenyl ether, POE 2-octyldodecyl ether and POE cholestanol ether; POE alkyl phenyl ethers such as POE octyl phenyl ether, POE nonyl phenyl ether, POE dinonyl phenyl ether; pluaronic type substances such as Pluronic; POE.POP alkyl ethers such as POE.POP cetyl ether, POE.POP 2-decyltetradecyl ether, POE.POP monobutyl ether, POE.POP hydrogenated lanolin and POE.POP glycerol ether; tetra-POE-tetra-POP ethylenediamine condensates such as tetronic; POE castor oil hydrogenated castor oil derivatives such as POE castor oil, POE hydrogenated castor oil, POE hydrogenated castor oil monoisostearate, POE hydrogenated castor oil triisostearate and POE hydrogenated castor oil

monopyroglutamate monoisostearate; POE beeswax lanolin derivatives such as POE sorbitol beeswax; alkanolamides such as coconut oil fatty acid diethanolamide, monoethanolamide laurate and fatty acid isopropanolamide; POE propylene glycol fatty acid esters; POE alkylamines; POE fatty acid amides; sucrose fatty acid esters; POE nonylphenyl formaldehyde condensate; alkylethoxy dimethylamine oxides; and trioleyl phosphate.

[0019] With regard to an amphoteric surface-active agent, there are exemplified amphoteric surface-active agents of an imidazoline type such as sodium 2-undecyl-N,N,N-(hydroxyethylcarboxymethyl)-2-imidazoline and disodium 2-cocoyl-2-imidazolinium hydroxide-1-carboxyethyloxy; and those of a betaine type such as 2-heptadecyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethylimidazolinium betaine, lauryl dimethylaminoacetate betaine, alkylbetaine, amidobetaine and sulfobetaine.

[0020] With regard to a cationic surface-active agent, there are exemplified alkyl trimethylammonium salts such as stearyl trimethylammonium chloride and lauryl trimethylammonium chloride; dialkyl dimethylammonium salts such as distearyl dimethylammonium chloride; poly(N,N'-dimethyl-3,5-methylenepiperidinium) chloride; alkylpyridinium salts such as cetylpyridinium chloride; alkyl quaternary ammonium salts; alkyl dimethylbenzylammonium salts; alkylisoquinolinium

salts; dialkylmorpholinium salts; POE alkylamines; alkylamine salts; polyamine fatty acid derivatives; amyl alcohol fatty acid derivatives; benzalkonium chloride; and benzethonium chloride.

[002]) With regard to a water-soluble polymer, there are exemplified polymers of a vegetable type such as gum arabic, tragacanth, galactan, carob gum, guar gum, karaya gum, carrageenan, pectin, agar, queens seed (*Cydonia oblonga*), starch (rice, corn, potato, wheat) and algae colloid (brown algae extract); polymers of a microbe type such as dextran, succinoglucan and pullulan; polymers of an animal type such as collagen, casein, albumin and gelatin; polymers of a starch type such as carboxymethyl starch and methylhydroxypropyl starch; polymers of a cellulose type such as methylcellulose, nitrocellulose, ethylcellulose, methylhydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, sodium cellulosesulfate, hydroxypropyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, crystalline cellulose and cellulose powder; polymers of an alginic acid type such as sodium alginate and propylene glycol alginate; polymers of a vinyl type such as polyvinyl methyl ether, carboxyvinyl polymer and alkyl-modified carboxyvinyl polymer; polymers of a polyoxyethylene type; polymers of a polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer type; polymers of an acrylic type such as sodium polyacrylate, ethyl polyacrylate and polyacrylamide; polyethyleneimine; cationic polymers; and

water-soluble polymers of an inorganic type such as bentonite, aluminum magnesium silicate, laponite, hectorite and silicic acid anhydride.

[0022] With regard to a neutralizing agent, there are available 2-amino-2-methyl-1-propanol, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, potassium hydroxide, sodium hydroxide, triethanolamine, sodium carbonate, etc.

[0023] With regard to a pH adjusting agent, there are available lactic acid, sodium lactate, citric acid, sodium citrate, glycolic acid, succinic acid, tartaric acid, dl-malic acid, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate, ammonium hydrogen bicarbonate and sodium hydrogen phosphate.

[0024] With regard to an antioxidant, there are available ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol, dibutylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole, etc.

[0025] With regard to an antibacterial agent, there are available benzoic acid, salicylic acid, phenolic acid, sorbic acid, p-hydroxybenzoates, p-chloro-m-cresol, hexachlorophene, benzalkonium chloride, chlorhexidine chloride, trichlorocarboanilide, photosensitive dyes, etc.

[0026] With regard to a pharmaceutical agent, there are available vitamins such as vitamin A oil, retinol, retinol palmitate, inositol, pyridoxine hydrochloride, benzyl nicotinate, nicotinamide, DL- $\alpha$ -tocopherol nicotinate, magnesium ascorbate phosphate, vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol),

dl- $\alpha$ -tocopherol, dl- $\alpha$ -tocopherol acetate, pantothenic acid and biotin; hormones such as estradiol and ethynylestradiol; amino acids such as arginine, aspartic acid, cystine, cysteine, methionine, serine, leucine and tryptophane; anti-inflammatory agents such as allantoin, glycyrrhetic acid and azulene; whiteners such as arbutin; astringents such as zinc oxide and tannin; refreshing agents such as L-menthol and camphor; sulfur; lysozyme chloride; pyridoxine hydrochloride;  $\gamma$ -oryzanol; etc.

[0027] With regard to extracted liquids, there are available extract of *Houttuynia cordata*, extract of bark of *Phellodendron amurense*, extract of melilot, extract of *Lamium album* var. *barbatum*, extract of licorice root, extract of root of *Paeonia albiflora*, extract of *Saponaris officinalis*, extract of *Luffa cylindrical*, extract of bark of *Cinchona ledgeriana*, extract of *Saxifraga stolonifera*, extract of *Sophora flavescens*, extract of kouhnone, extract of *Foeniculum vulgare*, extract of, primrose, extract of rose, extract of root of *Rehmannia glutinosa*, extract of lemon, extract of root of *Lithospermum erythrorhizon*, extract of aloe, extract of rhizome of *Acorus asiaticus*, extract of leaves of *Eucalyptus globules*, extract of *Equisetum arvense*, extract of sage, extract of thyme, extract of tea leaves, extract of marine algae, extract of cucumber, extract of *Eugenia caryophyllata*, extract of *Rubus incisus*, extract of *Melissa officinalis*, extract of root of *Panax*

*schinseng*, extract of root of *Daucus carota*, extract of horse chestnut, extract of seeds of *Prunus persica*, extract of leaves of *Prunus persica*, extract of *Morus bombycis*, extract of *Centaurea cyanus*, extract of hamamelis, extract of placenta, extract of thymus, extract of silk, etc.

[0028] The above-listed pharmaceutical agents may be used in a free state. Alternatively, those which are able to form a salt may be used in a form of a salt with acid or base and those which have a carboxylic acid group may be used in a form of an ester. A lipophilic substance may be compounded within such an extent of being able to be emulsified.

[0029] With regard to a liquid fat/oil, there are available linseed oil, oil of seeds of *Camellia japonica*, macadamia nut oil, corn oil, mink oil, olive oil, avocado oil, oil of seeds of *Camellia sasanqua*, castor oil, safflower oil, oil of seeds of *Prunus ansu*, cinnamon oil, jojoba oil, grape oil, sunflower oil, almond oil, rapeseed oil, sesame oil, wheat germ oil, rice germ oil, rice bran oil, cotton seed oil, soybean oil, peanut oil, tea fruit oil, primrose oil, egg yolk oil, cow's hind oil, liver oil, triglycerol, glycerol trioctanoate, glycerol triisopalmitate, etc.

[0030] With regard to a solid fat/oil, there are available cacao butter, coconut butter, palm oil, palm kernel oil, beef tallow, sheep fat, lard, horse fat, hydrogenated oil, hydrogenated castor oil, Japan wax, shear butter, etc.

[0031] With regard to a wax, there are available beeswax, candelilla wax, cotton wax, carnauba wax, bayberry wax, wax of *ibota* (Japanese privet), whale wax, montan wax, rice bran oil, lanolin, reduced lanolin, hard lanolin, kapok wax, sugar cane wax, jojoba wax, shellac wax, etc.

[0032] With regard to an ester oil, there are available octanoates such as cetyl octanoate; laurates such as hexyl laurate; myristates such as isopropyl myristate and octyldodecyl myristate; palmitates such as octyl palmitate; stearates such as isocetyl stearate; isostearates such as isopropyl isostearate; isopalmitates such as octyl isopalmitate; oleates such as isodecyl oleate; adipic acid diesters such as diisopropyl adipate; sebacic acid diesters such as diethyl sebacate; diisostearyl malate; etc.

[0033] With regard to a hydrocarbon oil, there are available liquid paraffin, ozocerite, squalane, squalene, pristane, paraffin, isoparaffin, ceresin, Vaseline, microcrystalline wax, etc.

[0034] With regard to a silicone oil, there are available linear siloxanes such as dimethyl polysiloxane, methylphenyl polysiloxane and methyl hydrogen polysiloxane; and cyclic siloxanes such as octamethyl cyclotetrasiloxane, decamethyl cyclopentasiloxane and dodecamethyl cyclohexane siloxane.

[0035] With regard to a sterol, there are available cholesterol, sitosterol, phytosterol, lanosterol, etc.



[0036] If necessary, appropriate perfume, dye, etc. may be added to the externally applicable agent to the skin of the present invention within such an extent that transparency and stability are not deteriorated.

[0037]  
[Examples]

The present invention will now be specifically illustrated by way of the following examples although the present invention is not limited to those examples only.

Compounding amounts in the tables are those in % by weight.

[0038]  
(Example 1)

According to the compounding components of the formulations #1 and #2 of Table 1, there were prepared creams of an oil-in-water type (basic cosmetics) of various compositions where the concentrations of  $\alpha$ -bisabolol and phenoxyethanol were different.

[0039] To be more specific, (2), (3) and (4) were dissolved in deionized water (1), the solution was heated at 50°C, then (5)-(8) heated at 60°C were added thereto and the mixture was stirred using a disperser. Further, (9)-(12) were added and the mixture was stirred well and cooled down to 35°C to prepare a cream.

Table 1

[0040]	Materials	Formula- tion #1	Formula- tion #2
(1)	Deionized water	balance	balance

(2)	Alkyl-modified carboxyvinyl polymer (Pemulen TR-2; B. F. Goodrich)	0.1	0.1
(3)	Carboxyvinyl polymer (Hibis Wako 104; Wako Pure Chem)	0.5	0.5
(4)	Sodium 2-hydroxy- 4-methoxybenzophenone- 5-sulfonate	-	0.1
(5)	Liquid paraffin	1.5	1.5
(6)	Squalane	2.0	2.0
(7)	Vaseline	4.0	4.0
(8)	$\alpha$ -Bisabolol	cf.Table 2	cf.Table 2
(9)	Potassium hydroxide		
(10)	1,3-Butylene glycol	10.0	10.0
(11)	Dynamite Glycerol		
(12)	Phenoxyethanol	cf.Table 2	cf.Table 2

[0041] The creams prepared as such were subjected to antiseptic and antifungal tests. The test method used was as follows.

[0042] (Evaluation of Antiseptic and Antifungal Effects)

Spores of fungi were inoculated in  $10^4$  cfu (colony forming unit), yeast previously incubated for 48 hours was inoculated in  $10^4$  cfu and bacteria previously incubated for 24 hours were inoculated in  $10^6$  cfu per 1 gram of the sample. After that,

numbers of survival microbe were confirmed by means of incubation and subjected to the following two-stage evaluation.

Thus, "o" is the case where the inoculated fungi were reduced to 100 cfu/g or less within four weeks, the inoculated yeast was reduced to 100 cfu/g or less within four weeks and the inoculated bacteria were reduced to 100 cfu/g or less within two weeks; and

"x" is the case where inoculated fungi, yeast and bacteria did not reach the above-mentioned level of "o".

[0043] The evaluation for "o" was given to the case where all of fungi, yeast and bacteria satisfied those conditions and, when even one of the microbe types did not satisfy the conditions, that was evaluated as "x".

[0044] Result of the evaluation test for antiseptic and antifungal effects is shown in Table 2. Both formulations #1 and #2 gave the result of Table 2.

[0045] As will be apparent from Table 2, antiseptic and antifungal effects of the creams were found to be satisfactory when phenoxyethanol and  $\alpha$ -bisabolol were compounded together.

[0046]

Table 2

See original

A:  $\alpha$ -Bisabolol; B: Phenoxyethanol

[0047]

Then, 43 kinds of creams of the formulations #1 and 43 kinds of creams of the formulation #2 which were evaluated as "o" in Table 2 were allowed to stand for one month at 50°C and observed to evaluate the stability of the creams.

[0048] The 43 kinds of the creams of #1 did not show separation, etc. even after one month and their stability was good. The 43 kinds of the creams of #2 showed better stability than those of #1 and, even after two months, no change was noted.

[0049] In addition, with regard to both creams of #1 and #2, even panelists having sensitive skin did not feel skin irritation at all.

[0050] (Example 2)

Oil-in-water type emulsions (basic cosmetics) were prepared according to the compounding components of Table 3.

[0051] (8)-(13) were added to pure water (15) and heated at 70°C, a composition which was prepared by dissolving (6), (7) and (14) in (1)-(5) followed by heating at 70°C was added thereto and the mixture was subjected to a preliminary emulsification. The emulsified particles were further made homogeneous, deaerated, filtered and cooled to give an oil-in-water emulsion.

[0052] Antifungal and antibacterial effects of the prepared oil-in-water emulsion were as high as those of the creams of Example 1. Skin irritation was very little as well.

by dissolving (4), (7), (9), (13) and (14) in ethanol (10) was added thereto and the resulting mixture was dissolved by stirring and filtered to prepare a cosmetic lotion.

(0056) Antifungal and antibacterial effects and stability of the cosmetic lotions prepared as such were as high as those of the creams of Example 1 and their skin irritation was very little as well.

(0057)

Table 4

Materials	Formulation
(1) Dipropylene glycol	3.0
(2) 1,3-Butylene glycol	2.0
(3) PEG 1500	2.0
(4) POE.POP Decyl tetradecyl ether	0.5
(5) Citric acid	0.02
(6) Sodium citrate	0.06
(7) $\alpha$ -Bisabolol	0.3
(8) EDTA.3Na.2H <sub>2</sub> O	0.01
(9) Phenoxyethanol	0.1
(10) Ethanol	5.0
(11) 3-Methyl-3-methoxybutanol	3.0
(12) Sodium 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonate	0.1
(13) Dye	q.s.
(14) Perfume	q.s.
(15) Pure water	balance

[0018]

(Example 4)

Essences were manufactured according to the compounding components of Table 5.

[0019]

(4) and (5) were dissolved in pure water (15), then (1), (2) and (11) were dissolved therein successively and a composition prepared by a successive dissolving of (7)-(10), (12), (13) and (14) in ethanol (3) was added thereto to give a microemulsion.

[0060]

Finally, (6) was dissolved in a part of pure water (15), the solution was added to the above and the resulting mixture was stirred, deaerated and filtered to give an essence.

[0061] Antifungal and antibacterial effects and stability of the resulting essence were as high as those of the creams of Example 1 and the skin irritation was very little as well.

[0062]

Table 5

Materials	Formulation
(1) Dipropylene glycol	5.0
(2) PEG 400	5.0
(3) Ethanol	10.0
(4) Carboxyvinyl polymer	0.3
(5) Sodium alginate	0.3
(6) Potassium hydroxide	0.15
(7) $\alpha$ -Bisabolol	0.15
(8) POE Sorbitan monostearate	1.0

(9)	Sorbitan monooleate	0.5
(10)	Oleyl alcohol	0.5
(11)	Sodium 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone- 5-sulfonate	0.1
(12)	Phenoxyethanol	0.2
(13)	Extract of <i>Sapindus mukurosi</i>	0.3
(14)	Perfume	q.s.
(15)	Pure water	balance

[0063]

[Advantages of the Invention]

According to the present invention or, in other words, when phenoxyethanol and  $\alpha$ -bisabolol are compounded with an externally applicable agent to the skin, it is now possible to provide an externally applicable agent to the skin where the stability is excellent showing no separation upon being allowed to stand at high temperature and skin irritation is very much suppressed in spite of the fact that the agent has a strong suppressing action to all microbes such as fungi, yeasts and bacteria.

[0064] In addition, when an ultraviolet ray absorber and/or a metal ion sequestering agent are/is further compounded therewith, it is possible to provide an externally applicable agent to the skin having far higher stability.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-279417

(43) 公開日 平成10年(1998)10月20日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	C
			K
7/42		7/42	
7/48		7/48	
31/085	ADA	31/085	ADA
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁)			

(21) 出願番号 特願平9-82674

(22) 出願日 平成9年(1997)4月1日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 柳澤 哲也

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 嶋田 忠洋

東京都品川区西五反田3丁目9番1号 株式会社資生堂ビューティーサイエンス研究所内

(74) 代理人 弁理士 福森 久夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 皮膚刺激を極めて抑制し、かつ防腐防黴力に優れた皮膚外用剤を提供する。さらに、安定性の高い皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 フェノキシエタノールとピサボロールを含有することを特徴とする。フェノキシエタノールの含有量は0.05~3.0%、ピサボロールの含有量は0.01~3.0%であるのが好ましい。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 フェノキシエタノールとビスボロールを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 フェノキシエタノールの含有量が0.05～3.0%であり、ビスボロールの含有量が0.01～3.0%であることを特徴とする請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 紫外線吸収剤及び／または金属イオン封鎖剤を含有することを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 保湿剤を含有することを特徴とする請求項1～請求項3のいずれか1項に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は皮膚外用剤に係り、さらに詳しくは、防腐防黴力に優れかつ皮膚刺激の極めて少ない皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】化粧品・皮膚外用剤の多くは微生物によって変敗を受け易い原料で構成され、かつ水分や栄養分に富んでいるため微生物が生育しやすいため、従来、防腐剤としてはパラベン類、ソルビン酸塩、サリチル酸塩、デヒドロ酢酸塩、安息香酸塩、カチオン活性剤、フェノール類などが広く用いられている。

【0003】しかしながらこれらの防腐剤を配合したものは、敏感肌の人が、特に目のまわりなどの皮膚の弱い部分に使用すると、皮膚刺激の問題を生じる場合があるため、その添加量は極力控えているのが現状である。

【0004】一方、皮膚刺激を抑えるために添加量を減じると十分な保存効果があがらないという問題があり、防腐防黴力が不十分であり、2次的な微生物汚染等に対して腐敗・変質などの恐れがある。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は上記問題点に鑑み、パラベン類を多量に使用する事なく、かつ防腐防黴力に優れた皮膚外用剤を開発するべく、種々の薬品及びその組合せについて鋭意研究を行なった結果、フェノキシエタノールとビスボロールを組み合わせる使用することにより、皮膚刺激が少ないにもかかわらず、幅広い抗菌スペクトルが得られ防腐防黴力に優れることが分かり、本発明を完成するに至ったものである。

【0006】即ち、本発明は、皮膚刺激を極めて抑制し、かつ防腐防黴力に優れた皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0007】さらに、本発明は、安定性の高い皮膚外用剤を提供することを目的とする。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の皮膚外用剤は、フェノキシエタノールとビスボロールを含有することを特徴とする。フェノキシエタノール（エチレングリコー

ルモノフェニルエーテル）は、フェノールをアルカリ溶液中で酸化エチレンに付加し、蒸留することによって製造されるもので、市販品として、フェノキシエタノール（第一工業製薬、ライオン）、ハイソルブEPH（マツモト交商）などがある。また、ビスボロールは、セスキテルペンアルコールの一つで、カミツレの花の精油や、フランス産ラベンダー油中に存在する。市販品としては、カミロール（岩瀬コスファ等）、α-ビスボロール（岩瀬コスファ、五協産業等）などがある。

10 【0009】ここで、フェノキシエタノールの含有量は0.05～3.0%であり、ビスボロールの含有量が0.01～3.0%であるのが望ましい。

【0010】また、本発明の皮膚外用剤は、紫外線吸収剤及び／または金属イオン封鎖剤を含有するのが好ましく、保湿剤を含有するのがより好ましい。

【0011】本発明に用いられる紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸等の安息香酸系紫外線吸収剤、アントラミル酸メチル等のアントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸オクチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル、[4-ビス（トリメチルシロキシ）メチルシリル-3-メチルブチル]-3,4,5, ートリメトキシケイ皮酸エステル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、2-ヒドロキシ-4-トキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール、2-（2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル）ベンゾトリアゾール、4-tert-ブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン等がある。

【0012】金属イオン封鎖剤としては、アラニン、エデト酸ナトリウム塩、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等がある。

【0013】本発明に係る皮膚外用剤中には上記の主要構成成分の他に一般的に医薬品、医薬部外品、化粧品等に使用される原料を任意に配合できる。

【0014】保湿剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、エリスリトール、ジグリセリン、キシリトール、マルチトール、マルトース、D-マンニット、水アメ、ブドウ糖、果糖、乳糖、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、アデノシンリン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、ピロリドンカルボン酸塩、グルコサミン、シクロデキストリン、トレハロ

ース等がある。

【0015】低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等がある。

【0016】アニオン界面活性剤としては、例えば、セッケン用素地、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸K等の高級アルキル硫酸エステル塩、POEラウリル硫酸トリエタノールアミン、POEラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシナトリウム等のN-アシルサルコシン酸、N-ミリストイル-N-メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリッドナトリウム、ラウリルメチルタウリッドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、POEオレイルエーテルリン酸ナトリウム、POEステアリルエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン、リニアドデシルベンゼンスルホン酸等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、N-ラウロイルグルタミン酸モノナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N-ミリストイル-L-グルタミン酸モノナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ロート油等の硫酸化油、POEアルキルエーテルカルボン酸、POEアルキルアリルエーテルカルボン酸塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、N-パルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン、カゼインナトリウム等が挙げられる。

【0017】親油性非イオン界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、ベンター-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、 $\alpha$ 、 $\alpha'$ -オレイン酸ピログルタミン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル等が挙げら

れる。

【0018】親水性非イオン界面活性剤としては、例えば、POEソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンモノステアレート、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタントetraオレエート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE-ソルビットモノラウレート、POE-ソルビットモノオレエート、POE-ソルビットペンタオレエート、POE-ソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POE-グリセリンモノステアレート、POE-グリセリンモノイソステアレート、POE-グリセリントリイソステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート、システアリン酸エチレングリコール等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEステアリルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル、POEジノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、ブルロニック等のブルアロニック型類、POE・POPセチルエーテル、POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル、POE・POPモノブチルエーテル、POE・POP水添ラノリン、POE・POPグリセリンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、テトロニック等のテトラPOE・テトラPOPエチレンジアミン縮合物類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油トリイソステアレート、POE硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド等のアルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POEアルキルアミン、POE脂肪酸アミド、ショ糖脂肪酸エステル、POEノニルフェニルホルムアルデヒド縮合物、アルキルエトキシジメチルアミンオキシド、トリオレイルリン酸等が挙げられる。

【0019】両性界面活性剤としては、例えば、2-ウンデシル-N,N-(ヒドロキシエチルカルボキシメチル)-2-イミダゾリンナトリウム、2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等の、イミダゾリン系両性界面活性剤、2-ヘプタデシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界

面活性剤等が挙げられる。

【0020】カチオン界面活性剤としては、例えば、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアリルジメチルアンモニウムジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化ポリ(N, N'-ジメチル-3, 5-メチレンピペリジニウム), 塩化セチルピリジニウム等のアルキルピリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等が挙げられる。

【0021】水溶性高分子としては、アラビアゴム、トラガcant、ガラクトン、キャロブガム、グアーガム、カラヤガム、カラギーナン、ペクチン、カンテン、クインシード(マルメロ)、デンプン(コメ、トウモロコシ、バレイショ、コムギ)、アルゲコロイド(褐藻エキス)等の植物系高分子、デキストラン、サクシノグルカン、アルラン等の微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等の動物系高分子、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、セルロース末等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、ポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチルアクリレート、ポリアクリルアミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラボナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等の無機系水溶性高分子等がある。

【0022】中和剤としては、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム等がある。

【0023】pH調整剤としては、乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、DL-リンゴ酸、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素アンモニウム、リン酸水素ナトリウム等がある。

【0024】酸化防止剤としては、アスコルビン酸、α

ートコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等がある。

【0025】抗菌剤としては、安息香酸、サリチル酸、石炭酸、ソルビン酸、パラオキシ安息香酸エステル、パラクロルメタクレゾール、ヘキサクロロフェン、塩化ベンザルコニウム、塩化クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、感光素等がある。

【0026】薬剤としては、ビタミンA油、レチノール、パルミチン酸レチノール、イノシット、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸アミド、ニコチン酸DL-α-ートコフェロール、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、ビタミンD<sub>2</sub>(エルゴカシフェロール)、d1-α-ートコフェロール、酢酸d1-α-ートコフェロール、パントテン酸、ピオチン等のビタミン類、エストラジオール、エチニルエストラジオール等のホルモン、アルギニン、アスパラギン酸、シスチン、システイン、メチオニン、セリン、ロイシン、トリプトファン等のアミノ酸、アラントイン、グリチルレチン酸、アズレン等の抗炎症剤、アルブチン等の美白剤、酸化亜鉛、タンニン酸等の収斂剤、L-メントール、カンフル等の清涼剤やイオウ、塩化リゾチーム、塩酸ピリドキシン、γ-オリザノール等がある。

【0027】各種の抽出液としては、ドクダミエキス、オウバクエキス、メリロートエキス、オドリコソウエキス、カンゾウエキス、シャクヤクエキス、サボンソウエキス、ヘチマエキス、キナエキス、ユキノシタエキス、クララエキス、コウホネエキス、ウイキョウエキス、サクラソウエキス、バラエキス、ジオウエキス、レモンエキス、シコンエキス、アロエエキス、ショウブ根エキス、ユーカリエキス、スギナエキス、セージエキス、タイムエキス、茶エキス、海藻エキス、キューカンバーエキス、チョウジエキス、キイチゴエキス、メリッサエキス、ニンジンエキス、カロットエキス、マロニエエキス、モモエキス、桃葉エキス、クワエキス、ヤグリマギクエキス、ハマメリス抽出液、プラセンタエキス、胸腺抽出物、シルク抽出液等がある。

【0028】また、上記薬物は遊離の状態で使用されるほか、造塩可能なものは酸または塩基の塩の形で、またカルボン酸基を有するものはそのエステルの形で使用することができ親油性物質としては、乳化できる範囲で配合できる。

【0029】液体油脂としては、アマニ油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、アボガド油、サザンカ油、ヒマシ油、サフラワー油、キョウニン油、シナモン油、ホホバ油、ブドウ油、ヒマワリ油、アルモンド油、ナタネ油、ゴマ油、小麦胚芽油、米胚芽油、米ヌカ油、綿実油、大豆油、落花生油、茶実油、月見草油、卵黄油、牛脚脂、肝油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリイソパルミチン酸グリセリン等がある。

【0030】固体油脂としては、カカオ脂、ヤシ油、パーム油、パーム核油、牛脂、羊脂、豚脂、馬脂、硬化油、硬化ヒマシ油、モクロウ、シアバター等がある。

【0031】ロウ類としては、ミツロウ、キャンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ベイベリーロウ、イボタロウ、鯨ロウ、モンタンロウ、ヌカロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、カボックロウ、サトウキビロウ、ホホバロウ、セラックロウ等がある。

【0032】エステル油としては、オクタン酸セチル等のオクタン酸エステル、ラウリン酸ヘキシル等のラウリン酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等のミリスチン酸エステル、パルミチン酸オクチル等のパルミチン酸エステル、ステアリン酸イソセチル等のステアリン酸エステル、イソステアリン酸イソプロピル等のイソステアリン酸エステル、イソパルミチン酸オクチル等のイソパルミチン酸エステル、オレイン酸イソデシル等のオレイン酸エステル、アジピン酸ジイソプロピル等のアジピン酸ジエステル、セバシン酸ジエチル等のセバシン酸ジエステル、リンゴ酸ジイソステアリル等がある。

【0033】炭化水素油としては、流動パラフィン、オゾケライト、スクワラン、スクワレン、プリスタン、パラフィン、イソパラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等がある。

【0034】シリコン油としては、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルハイド

ロジェンポリシロキサン等の鎖状シリコン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサン等の環状シリコン等がある。

【0035】ステロールとしては、コレステロール、シトステロール、フィトステロール、ラノステロール等がある。

【0036】さらに、本発明の皮膚外用剤には、必要に応じて適当な香料、色素等を透明性、安定性を損なわない範囲で添加できる。

【0037】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。表における配合量は重量%を表す。

【0038】（実施例1）表1の処方#1、#2の配合成分に従って、 $\alpha$ -ビスボロール及びフェノキシエタノール濃度の異なる種々の組成のO/W型クリーム（基礎化粧品）を作製した。

【0039】具体的には、イオン交換水（1）に（2）（3）（4）を溶解して50℃に加熱し、これに（5）～（8）を60℃に加温した後加えてディスパーにて攪拌した。さらに、（9）～（12）を加えて十分攪拌した後、35℃まで冷却して、クリームを作製した。

【0040】

【表1】

	原 料	処 方 # 1	処 方 # 2
(1)	イオン交換水	残余	残余
(2)	7メチル変性カチオン性シリコーンリマー (PEMULEN TR-2: BFGoodrich)	0.1	0.1
(3)	カチオン性シリコーンリマー (ハイテックス104: 和光純薬)	0.5	0.5
(4)	2-ヒトキシ-4-メチルベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム	—	0.1
(5)	流動パラフィン	1.5	1.5
(6)	スクワラン	2.0	2.0
(7)	ワセリン	4.0	4.0
(8)	$\alpha$ -ビスボロール	表2参照	表2参照
(9)	苛性カリ	0.2	0.2
(10)	1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0
(11)	ダイマイトグリセリン	8.0	8.0
(12)	フェノキシエタノール	表2参照	表2参照

【0041】作製したクリームについて、防腐防黴試験を行った。試験方法は以下の手法によった。

【0042】（防腐防黴効果の評価）試料1gあたり黴の孢子を10<sup>4</sup>cfu (colony forming unit)、48時間前

培養の酵母を10<sup>4</sup>cfu、24時間前培養の細菌を10<sup>6</sup>cfu接種した後、経日の生残微生物数を培養により確認し、次の2段階評価を行なった。

○	接種した黴が4週間で100cfu/g以下に減少 接種した酵母が4週間で100cfu/g以下に減少 接種した細菌が2週間で100cfu/g以下に減少
×	接種した黴、酵母、細菌が上記の○の水準に達しなかったもの

【0043】○の評価は、黴、酵母、細菌のすべての条件を満たした場合とし、たとえ一種の微生物でもこの条件を満たさない場合には、評価は×とした。

【0044】防腐防黴効果の評価試験結果を表2に示す。なお、#1、#2のいずれとも表2の結果となった。

【0045】表2から明らかなように、フェノキシエタノールと $\alpha$ -ピサボロールを共に配合させることにより、クリームの防腐防黴効果が優れることが分かった。

【0046】

【表2】

A B	0	0.01	0.05	0.1	0.2	0.5	1.0	3.0
0	×	×	×	×	×	×	×	×
0.05	×	×	×	×	○	○	○	○
0.1	×	×	×	○	○	○	○	○
0.2	×	×	○	○	○	○	○	○
0.3	×	○	○	○	○	○	○	○
0.5	×	○	○	○	○	○	○	○
1.0	×	○	○	○	○	○	○	○
3.0	×	○	○	○	○	○	○	○

A： $\alpha$ -ピサボロール、B：フェノキシエタノール

【0047】次に、表2で○の評価であった#1処方の43種類及び#2処方の43種類のクリームを用いて50℃で1ヵ月放置した後、観察して、クリームの安定性を評価した。

【0048】#1の43種類のクリームは1ヵ月たっても分離等生ずること無く、安定性について優れていた。

【0049】また、#1、#2の43種類のクリームは、いずれも敏感肌のパネラーですら皮膚刺激を全く感じないものであった。

【0050】(実施例2)表3の配合成分に従って、O

／W型乳液(基礎化粧品)を製造した。

【0051】精製水(15)に(8)～(13)を加え70℃に加熱調整した組成物に、(1)～(5)を加熱溶解したものに(6)(7)(14)を加えて70℃に調整した組成物を加えて予備乳化を行なった。さらにホモキサーにて乳化粒子を均一にした後、脱気、濾過、冷却して、O／W型乳液を作製した。

【0052】作製したO／W型乳液の防腐防菌効果及び安定性は、実施例1のクリームと同様高く、また、皮膚刺激性も同様に極めて少ないものであった。

【0053】

【表3】

	原 料	処 方
(1)	ステアリン酸	2.0
(2)	セチルアルコール	1.5
(3)	ワセリン	4.0
(4)	スクワラン	5.0
(5)	グリセロールトリ-2-エチルヘキサン酸エステル	2.0
(6)	$\alpha$ -ピサボロール	0.1
(7)	ソルビタンモノリン酸エステル	2.0
(8)	ジブチレングリコール	5.0
(9)	PEG1500	3.0
(10)	フェキシエタノール	0.3
(11)	オハナ	0.1
(12)	トリエタノールアミン	1.0
(13)	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム	1.0
(14)	香料	適量
(15)	精製水	残余

【0054】(実施例3)表4の配合成分に従って、化粧水を製造した。

【0055】精製水(15)に(1)(2)(3)(5)(6)(8)(12)を室温下で溶解した得た組成物に、エタノール(10)に(4)(7)(9)(13)(14)を溶解した組成物を加え、攪拌・可溶化・

濾過して、化粧水を作製した。

【0056】作製した化粧水の防黴防菌効果及び安定性は、実施例1のクリームと同様高く、また、皮膚刺激性も同様に極めて少ないものであった。

【0057】

【表4】

	原 料	処 方
(1)	ジブチレングリコール	3.0
(2)	1,3-ブチレングリコール	2.0
(3)	PEG1500	2.0
(4)	POE・POPチンネトデシエテル	0.5
(5)	クエン酸	0.02
(6)	クエン酸ナトリウム	0.06
(7)	$\alpha$ -ピサボロール	0.3
(8)	EDTA・3Na・2H <sub>2</sub> O	0.01
(9)	フェキシエタノール	0.1
(10)	エタノール	5.0
(11)	3-メチル-3-メトキシブタノール	3.0
(12)	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム	0.1
(13)	色素	適量
(14)	香料	適量
(15)	精製水	残余

【0058】(実施例4)表5の配合成分に従って、エッセンスを製造した。

【0059】精製水(15)に(4)(5)を溶解したのち、(1)(2)(11)を順次溶解して得た組成物

に、エタノール(3)に(7)～(10)、(12)

(13)(14)を順次溶解して得た組成物を添加しマイクロエマルジョン化した。

【0060】最後に一部の精製水(15)に(6)を溶

解しこれを添加、攪拌、脱気、濾過して、エッセンスを  
作製した。

【0061】作製した化粧水の防黴防菌効果及び安定性  
は、実施例1のクリームと同様高く、また、皮膚刺激性

も同様に極めて少ないものであった。

【0062】

【表5】

	原 料	処 方
(1)	ジブチレングリコール	5.0
(2)	PEG400	5.0
(3)	エタノール	10.0
(4)	加水キレート剤	0.3
(5)	アルギン酸ナトリウム	0.3
(6)	水酸化カリウム	0.15
(7)	$\alpha$ -ヒサボロール	0.05
(8)	POEソルビタンモノステアリン酸エステル	1.0
(9)	ソルビタンモノオレイン酸エステル	0.5
(10)	オレイルアルコール	0.5
(11)	2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾフェノン-5- スルホン酸ナトリウム	0.1
(12)	フェノキシエタノール	0.2
(13)	ムクロジエキス	0.3
(14)	香料	適量
(15)	精製水	残余

【0063】

【発明の効果】本発明によれば、即ち、皮膚外用剤にフ  
ェノキシエタノールと $\alpha$ -ヒサボロールを配合すること  
により、高温放置においても分離等がない等安定性に優  
れ、しかも黴、酵母、細菌等微生物全般にわたって強い

阻止効果を示すにもかかわらず、皮膚刺激性が極めて抑  
制された皮膚外用剤を提供することが可能となる。

【0064】さらに、紫外線吸収剤及び／または金属イ  
オン封鎖剤を配合することにより、安定性の一層高い皮  
膚外用剤を提供することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 建三  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72)発明者 五明 秀之  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内